

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2002-223727

(43)Date of publication of application : 13.08.2002

(51)Int.Cl.

A23L 1/30
A61K 31/715
A61K 31/728
A61K 35/55
A61K 35/74
A61K 35/80
A61P 1/10
A61P 3/06
A61P 9/10
A61P 17/00
A61P 35/00

(21)Application number : 2001-024458

(71)Applicant : RIBATEEPU SEIYAKU KK

(22)Date of filing : 31.01.2001

(72)Inventor : TAKIGUCHI YASUNORI
RIKITAKE SHIRO
YAMAGATA TOMOHIRO

(54) FUNCTIONAL FOOD

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a functional food remarkably improving useful action/effect of hyaluronic acid and fucoidan.

SOLUTION: This functional food contains, as active ingredients, hyaluronic acid extracted from cockscombs or produced through a fermentation process, and fucoidan extracted from brown algae. The functional food has nutrition reinforcing effects by reducing total cholesterol and neutral fat in serum while increasing HDL-cholesterol therein, increases lactic acid bacterium such as Lactobacillus bacterium and bifidus which are useful enteric bacteria so as to relieve constipation, and has an excellent physical condition control function, skin beautifying promotion effect and the like.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

* NOTICES *

JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1] Functional food characterized by including hyaluronic acid and a fucoidan inclusion.

[Claim 2] Functional food according to claim 1 which set 0.04 to 0.60, and the weight ratio of a fucoidan to 0.005-0.360 for the weight ratio of hyaluronic acid to the whole weight of 1.

[Claim 3] Functional food according to claim 1 or 2 which set molecular weight of hyaluronic acid to 2 million from 600,000.

[Claim 4] Functional food according to claim 1, 2, or 3 with which hyaluronic acid consists of what was extracted from the crest.

[Claim 5] Functional food according to claim 1, 2, or 3 with which hyaluronic acid consists of what was manufactured by fermentation of one [at least] microorganism of *Streptococcus zoopidemicus* and *Streptococcus equisimilis*.

[Claim 6] Functional food according to claim 1 or 2 with which a fucoidan inclusion consists of what was extracted from at least one or more sorts in the OKINAWAMOSUKU group of brown algae, the *Sphaerotrichia divaricata* group, the *Nemacystus* group, a *Fucus-vesiculosus* group, a KAJIME group, the *Eisenia* group, a wakame seaweed group, and *Fucus*.

[Translation done.]

* NOTICES *

JPO and NCIPI are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Field of the Invention] This invention more specifically relates to the functional food characterized by including hyaluronic acid and a fucoidan about functional food.

[0002]

[Description of the Prior Art] The functional food which has various physiological operations is marketed by the latest healthy acceleration boom, and utilization of saccharides, such as an oligosaccharide and a dietary fiber, prospers also in these recently for the improvement of an enterobacilli flora etc.

[0003] Moreover, there is some functional food which made the component the hyaluronic acid of the acid mucopolysaccharide currently conventionally used as a raw material of cosmetics, as shown in JP,5-111367,A and JP,2000-102362,A. The parenteral absorption is made easy to carry out depolymerize by the elevated temperature, high voltage processing, or enzyme processing, and to carry out, since the food shown in the above-mentioned official report tends to use hyaluronic acid etc. as food, tends to carry out an ingestion, and does not tend to take out the same beautiful skin effect according to various activation operations and the parenteral absorption of the hyaluronic acid of the amount of macromolecules is not carried out with the food of these invention. Here, the function formed the jelly-like matrix at the in-house, hyaluronic acid was contained in the vitreous body of synovial fluid, an umbilical cord, the skin, and an eye etc., water was held to the intercellular space, or it held [and / it maintained the moistness of the skin and] flexibility, and further, hyaluronic acid is used as cosmetics for the purpose of [which maintains the grace of the skin] moisturization in order to decrease in number with aging. [holding a cell]

[0004] Furthermore, in functional food, as shown in JP,7-138166,A, JP,10-165114,A, a re-announcement patent W No. 097/47208 official report, JP,10-287571,A, and JP,11-228602,A, a fucoidan may be used and the physiological effectiveness that, as for a fucoidan, apoptosis (a cancer cell is killed) and mouthfeel check adhesion to the gastric-mucosa epithelial cell of the Helicobacter Pylori bacillus which becomes good, such as an immunity force consolidation, is checked. Here, a fucoidan makes the main constituent fucose selectively sulfated by the generic name of the polysaccharide component contained in brown algae, a part of one of the fucoidans consists of sulfated fucose, and the structure expression which contains uronic acid in part is shown (Glycoconjugate Journal 16 19 (1999)). Moreover, U-fucoidan containing F-fucoidan which does not contain uronic acid as a fucoidan of the kelp origin, or uronic acid is shown.

[0005]

[Problem(s) to be Solved by the Invention] However, there is almost no corroboration **** data that the hyaluronic acid and the fucoidan which carried out the ingestion are used in the body of an animal, and heightening the various useful operation effectiveness further moreover was called for.

[0006] This invention is the functional food made for the purpose of raising the various useful operation effectiveness remarkably.

[0007]

[Means for Solving the Problem] The functional food of claim 1 of this invention contains hyaluronic acid and a fucoidan inclusion.

[0008] The functional food of claim 2 of this invention sets 0.04 to 0.60, and the weight ratio of a fucoidan to 0.005-0.360 for the weight ratio of hyaluronic acid to the whole weight of 1.

[0009] The functional food of claim 3 of this invention sets molecular weight of hyaluronic acid to 2 million from 600,000.

[0010] As for the functional food of claim 4 of this invention, hyaluronic acid was extracted from the crest.

[0011] As for the functional food of claim 5 of this invention, hyaluronic acid was manufactured by fermentation of one [at least] microorganism of *Streptococcus zoopidemicus* and *Streptococcus equisimilis*.

[0012] As for the functional food of claim 6 of this invention, the fucoidan inclusion was extracted from at least one or more sorts in the OKINAWAMOZUKU group of brown algae, the *Sphaerotrichia divaricata* group, the *Nemacystus* group, a *Fucus-vesiculosus* group, a KAJIME group, the *Eisenia* group, a wakame seaweed group, and *Fucus*.

[0013] When the ingestion of the functional food of this invention is carried out, a cosmetics operation of prevention of constipation by the increment in the *Lactobacillus bacillus* or the lactic acid bacteria of *lactobacillus bifidus*, prevention of colon cancer, reduction of the cholesterol in a blood serum and prevention of the artery effectiveness of the blood vessel by the increment in HDL cholesterol (good cholesterol), prevention of surface deterioration, the improvement of fine lines, etc., etc. is produced.

[0014] In this, hyaluronic acid and a fucoidan receive a metabolic turnover with lactic acid bacteria, and that lactic acid bacteria, such as *Lactobacillus* and *lactobacillus bifidus*, are propagating changes to a certain matter, and it digests from an intestinal tract. It has suggested being absorbed. Specifically Hyaluronic acid and the high molecular compound of a fucoidan are not digested with a digestive enzyme, but the large intestine is reached as it is, it is used for lactic acid bacteria, such as the *Lactobacillus bacillus* and *lactobacillus bifidus*, there, growth of these lactic acid bacteria is promoted, and it is thought that fatty acids, such as an acetic acid and a lactic acid, are generated. Therefore, these fatty acids make pH in intestines acidity, prevent prevention of constipation, colon cancer, etc., prevent growth of destructive funguses, such as saprogenic bacteria, have work of purifying the intestines milieu interne, and correspond to pre biotechnology TEIKUSU said as follows. "Difficulty slaking property food constituent-pre biotechnology TEIKUSU which promotes growth of the useful bacillus in a large intestine, controls growth of a destructive fungus, consequently acts in favor of a host's health according to the cleaning effect in intestines" (Mitsuoka contentment; as healthy as the flora in intestines p171, institute pin center,large).

[0015] Moreover, possibility that hyaluronic acid and a fucoidan are promoting the excretory process of bile acid so that that the total cholesterol in a blood serum falls may metabolize the cholesterol in a blood serum to bile acid is suggested.

[0016] Furthermore, a cosmetics operation of prevention of dry rough skin, the improvement effect of fine lines, etc. can consider possibility that the increment in the hyaluronic acid in the skin is a cause with the improvement of constipation by the improvement of the enterobacilli like the above-mentioned, good maintenance of condition, etc.

[0017] Furthermore, since it is the poly anion in which hyaluronic acid has an N-acetyl glucosamine radical, and a fucoidan has a sulfuric-acid radical for both by the polysaccharide of a giant molecule with a remarkable operation of the synergistic effect of hyaluronic acid and a fucoidan, the metabolic activity of the flora in intestines is improved by the interaction of both this anion radical, and it is imagined as that by which the improvement of the balance of the flora in intestines was especially made remarkable again. Moreover, it is thought that both decomposition product also gives a result good for a metabolic system, and is taking out effectiveness, such as lowering of total cholesterol, as a result.

[0018] the time of carrying out the ingestion of the functional food of this invention from the above thing -- the synergistic effect of the component of hyaluronic acid and a fucoidan -- each effectiveness

of each component -- a guide peg -- the various useful operation effectiveness, such as prevention of constipation, prevention of colon cancer, prevention of the artery effectiveness of a blood vessel, and prevention of surface deterioration, an improvement of fine lines, can be remarkably heightened rather than a thing the bottom.

[0019] Furthermore, since the Lactobacillus bacillus in intestines and lactobacillus bifidus are made to increase compared with the thing of 500,000 or less low molecular weight when molecular weight of hyaluronic acid is set to 2 million from 600,000, various useful operations can be raised further.

[0020] If hyaluronic acid is extracted from a crest or it is made to manufacture by fermentation of a microorganism, processing of the high voltage which was required in order to make hyaluronic acid into 500,000 or less molecular weight conventionally, an elevated temperature, and an enzyme can be made unnecessary, and a manufacturing cost can be reduced.

[0021] If a fucoidan inclusion consists of what was extracted from at least one or more sorts in the OKINAWAMOZUKU group of brown algae, the Sphaerotrichia divaricata group, the Nemaecystus group, a Fucus-vesiculosus group, a KAJIME group, the Eisenia group, a wakame seaweed group, and Fucus, various useful operations can be raised further further.

[0022]

[Embodiment of the Invention] Hereafter, the example of a gestalt which carries out functional food of this invention is explained.

[0023] In manufacturing the functional food of this invention, it prepares hyaluronic acid, a fucoidan inclusion, an excipient, etc. first.

[0024] The hyaluronic acid prepared is manufactured by the high grade with molecular weight 600,000-2 million, and may be made to manufacture by fermentation of microorganisms, such as Streptococcus zoopidemicus and Streptococcus equisimilis, here by carrying out beating of the crest in the raw condition, processing with enzymes, such as lipase and a protease, and disassembling the fat contained in a crest. In addition, naturally safety of hyaluronic acid is high and it passes the specification of a food additive. Here, the analysis value of the hyaluronic acid of the crest origin adopted in the example of this invention is shown in a table 1.

[0025] The analysis value of hyaluronic acid [a table 1]

	高分子ヒアルロン酸	低分子ヒアルロン酸
pH	6.4	6.4
分子量	1,050,000	100,000
重金属	20ppm以下	20ppm以下
ヒ素	2ppm以下	2ppm以下
ヒアルロン酸	93.0%	93.0%
水分	4.0%	4.0%
粗脂肪	0.06%	0.06%
蛋白質	2.3%	2.3%
強熱残留物	16.2%	16.2%
一般生菌数	20/g	20/g
大腸菌	陰性	陰性

[0026] The fucoidan inclusion prepared moreover, by combining independently or variously solvents, such as water, acid water, alkaline water, or a hydrophilic organic solution The OKINAWAMOZUKU group of brown algae, the Sphaerotrichia divaricata group, the Nemaecystus group, a Fucus-vesiculosus group, a KAJIME group, Stir at least one, such as the Eisenia group, a wakame seaweed group, and Fucus, at about 50 degrees C - 100 degrees C, and extract manufacture is carried out. When refining a

crude extract, the adsorption process by the settling by salts, such as the chromatography methods, such as ion-exchange resin and gel filtration, cetylpyridinium chloride, and calcium, the diatom earth, etc. is used. Here, the analysis value of the fucoidan of an extract is shown in a table 2 from OKINAWAMOZUKU adopted in the example of this invention. In addition, a crude extract may be used for the fucoidan inclusion to adopt, and the purification object from a crude extract may be used for it. Moreover, especially the method of obtaining a fucoidan inclusion may not be limited, and other means are sufficient as it.

[0027] The analysis value of a fucoidan inclusion [a table 2]

分子量	120,000
フコイダン含量	74.6%
ウロン酸量	20.8%
フコース量	62.6%
灰分	22%
水分	6.5%
一般生菌数	1000個/g以下
大腸菌	陰性

[0028] Furthermore, preservatives, such as pH regulators, such as a citric acid and a tartaric acid, various perfume, and a sorbic acid, an emulsifier, etc. are suitably used for an excipient for a starch syrup and cane-sugar ester, such as a dextrin, corn starch, a lactose, and reduction malt, a paratinose, gelatin, a cellulose, etc., using what is chosen from erythritol, a glucose, xylitol, a mannitol, etc.

[0029] It mixes with a stirrer, after preparing hyaluronic acid, a fucoidan inclusion, an excipient, etc., weighing capacity is carried out to the specified quantity, mixture is tableted with a making tablet vessel and it is made a predetermined configuration, bottom credit and inside credit are performed, and it dries and sorts out so that clothes may be attached, and the tablet of cosmetics food is completed through processing of a topping, coating, an air dried, etc. In addition, functional food can also be made liquid pharmaceutical preparation, such as solid preparations, such as not only a tablet but a granule, a fine grain agent, powder, a capsule, trochiscus, etc., an emulsion, syrups, and suspension, etc.

[0030] weight ratios contained in functional food here, such as each component of hyaluronic acid and a fucoidan, -- the whole weight of 1 -- receiving -- hyaluronic acid -- 0.04 to 0.60 -- desirable -- 0.10-0.30, and the whole weight of 1 -- receiving -- a fucoidan -- 0.005-0.360 -- it is preferably referred to as 0.03-0.20. In addition, the weight ratio of a fucoidan is based on the fucoidan content in a fucoidan inclusion.

[0031] Next, although each trial which used the functional food of this invention is explained, this invention is not limited to these trials. In addition, especially the blending ratio of coal in a trial is displayed by weight %, unless it refuses.

[0032] <<trial 1>> Trial 1 is a digestion trial of the hyaluronic acid which used the rat.

1) The digestion trial of the hyaluronic acid (henceforth, HA) using an experimental plot and a test-method rat was performed as follows. The Wister system male rat of first weight 65g (0.64Ns) inside and outside was made into the sample offering animal, and ten groups were used. The experimental plot used the feed of the presentation shown in a table 3.

[0033] Feed presentation (%)

[A table 3]

試験区	1	2	3	4	5
	対照食 2 %	高分子 HA食 2 %	低分子 HA食 2 %	フコダイン食 2 %	高分子HA 1 % + フコダイン 1 %食
グラニュー糖	67.2	67.2	67.2	67.2	67.2
カゼイン	18.0	18.0	18.0	18.0	18.0
大豆油	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0
ビタミン混合	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
ミネラル混合	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5
塩化コリン	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15
Ｌ-メチオニン	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15
セルロース粉末	2.0				
高分子ヒアルン酸		2.0			1.0
低分子ヒアルン酸			2.0		
フコイダン				2.0	1.0

[0034] Contrast **** which added 2% of cellulose powder, and an experimental plot 2 an experimental plot 1 2% division of macromolecule HA foods of 2% addition of the macromolecule HA of the molecular weight 1 million [about] of the crest origin instead of cellulose powder, In 2% division of low-molecular HA foods of addition, and the experimental plot 4, fucoidan **** of addition and an experimental plot 5 made [the experimental plot 3] the fucoidan mixed **** (macromolecule HA1% of the molecular weight 1 million [about], and fucoidan 1%) 2% 2% for low-molecular [of molecular weight 50,000-100,000 / HA]. After considering preliminary breeding also as each group for one week, it bred by each test meal. Feed and potable water were made to take in freely.

[0035] 2) It carried out to the 3rd weeks old after digestion-trial breeding initiation. A result is shown in a table 4. Average ** standard deviation shows the numeric value. The quantum of HA in stools was performed as follows. (The extract approach from the inside of stools) 500mg (4.9x10 to 3 N) of desiccation powder stools was weighed precisely, and it is the mixture of chloroform:methanol =2:1 and degreased by ethanol further. Distilled water was made to suspend this, after adding the trichloroacetic acid and cooling further for deproteinization, centrifugal separation was carried out at 4 degrees C, supernatant liquor was dialyzed and the liquid in dialysis was used as test fluid.

(Electrophoresis method) According to the approach (Anal.Chem., 45 462 (1972)) of a field and Kobata, hyaluronic acid was analyzed with the electrophoresis method according the above-mentioned test fluid to cellulose acetate membrane. Hyaluronic acid is respectively dissolved in the concentration of 0.10mg [ml] /, 0.25mg [ml] /, and 0.50mg/ml, and it is 3microl as the standard solution. A spot is carried out, electrophoresis is performed, the concentration of each standard solution is measured by DIN SHITOMETA, and a standard curve is produced. Test fluid also carried out the spot of the 3microl, performed same migration, and computed the concentration of hyaluronic acid from the standard curve.

[0036]

[A table 4]

試験区		飼料摂取量 (g/日)	試料摂取量 (mg/日)	排泄糞量 (mg/日)	糞中 ヒアルロン酸 (mg/日)	吸収率 (%)
1	対照食	19.9±2.5	390±60	434±70	—	—
2	高分子HA2%食	19.6±3.1	381±22	331±65	2.4±1.1	99.4
3	低分子HA2%食	18.4±1.6	375±30	325±50	2.5±1.5	99.3

In sample intake, an experimental plot 1 shows a cellulose and experimental plots 2 and 3 show the intake as hyaluronic acid.

[0037] As for hyaluronic acid ****, a control plot and great difference did not have the feed intake per analysis day. The evacuated dung volume of the hyaluronic acid division was clearly lower than the control plot. Since hyaluronic acid is digested to the cellulose of a control plot not having been digested and this having been excreted, it is thought that total evacuated dung volume decreased. The amount of hyaluronic acid in stools was 1.4-2.5mg/day. It is clear hyaluronic acid's [most] taken in when calculated from this to be digested in a certain form. There was no difference according to the molecular weight of hyaluronic acid at an absorption coefficient. From this result, it became clear for digestion of the hyaluronic acid to be carried out regardless of molecular weight, and to be used as food. The thing with many [a moisture content] control plots is presumed to be that from which the excreted cellulose has the form where moisture is won.

[0038] <<trial 2>> -- the trial 2 was considered about the Lactobacillus bacillus and lactobacillus bifidus which are typical enterobacilli about the effect of this invention article exerted on enterobacilli -- it is. It bred by the feed presentation to an experimental plot 5 from the experimental plot 1 of a table 3, and collected blood from the heart under MEMBU tar anesthesia from breeding initiation on the 45th. The cecum which contains contents promptly was extracted and it mixed with 1g of bottom cecum contents of ice-cooling at the 9ml anaerobic diluent. This was made into ten to 1 diluent, dilution was performed 10 times one by one, and 10-1 - 10-8 diluent was adjusted. According to Mitsuoka's approach, it carried out to measurement of the bacterial flora in a cecum. In the case of lactobacillus bifidus, culture of the Lactobacillus bacillus was performed by the gas pouch method as a simple anaerobic culture method using GAM bouillon (Nissui make).

[0039] Number of microorganism is expressed with the common logarithm per 1g of cecum contents (for example, 8 expresses 10⁸), and shows a result in a table 5. The average ** standard deviation of number of microorganism shows each measured value.

[0040] Changes of enterobacilli [a table 5]

試験区	1	2	3	4	5
試験食	対照食 2%	高分子HA食 2%	低分子HA食 2%	フコイダン食 2%	高分子HA1%+ フコイダン1%食
ラクトバチルス	8.74±0.04	9.89±0.04	8.95±0.09	8.85±0.07	10.67±0.04
ビフィズス菌	7.55±0.07	9.03±0.02	8.85±0.04	8.96±0.05	9.97±0.04

[0041] In the case of the Lactobacillus bacillus, in macromolecule hyaluronic acid ****, it was the increment in 10 or more times clearly as compared with the control plot. Although the significant difference was not accepted for low-molecular hyaluronic acid ****, fucoidan **** increased a little. Rather than any division, an increment is size and, as for 1% of macromolecule hyaluronic acid, and fucoidan 1% mixed ****, the synergistic effect showed up. On the other hand, in the case of lactobacillus bifidus, in macromolecule hyaluronic acid ****, it was the increment about in 70 times clearly as compared with the control plot. Low-molecular hyaluronic acid **** and fucoidan **** were the increments in 10 or more times. Rather than any division, an increment is size and, as for 1% of macromolecule hyaluronic acid, and fucoidan 1% mixed ****, the synergistic effect showed up.

[0042] <<trial 3>> A rat considers trial 3 similarly about the effect affect the metabolic turnover of serum cholesterol. Cholesterol was bred for 45 days with the feed added 0.5% to the feed presentation of a table 3. The number of groups is five. The blood serum after after [breeding termination] heart blood collecting was separated, and it saved at -80 degrees C until it extracted and analyzed liver and other

organs promptly. The total cholesterol, the isolation cholesterol, the HDL cholesterol, triacylglycerol (neutral fat), and phospholipid in a blood serum were measured by commercial Test Wako. A result is shown in a table 6.

[0043] Blood serum fat presentation (mg/dl)

[A table 6]

試験区	1	2	3	4	5
試験食	対照食 2%	高分子HA食 2%	低分子HA食 2%	フコイダン食 2%	高分子HA1%+ フコイダン1%食
総コレステロール	254±18	124±14	170±14	165±16	104.9±21
遊離コレステロール	47±9	29±6	28±2	25±3	22.9±7
HDL-コレステロール	50±7	26±4	31±7	57±5	61.9±2
トリグリセリド	54±8	48±3	54±9	54±9	47±9
リン脂質	174±17	159±8	204±22	135±21	135±4

[0044] The total cholesterol in a blood serum was falling clearly [**** / hyaluronic acid **** and / fucoidan / contrast ****]. Especially lowering of macromolecule hyaluronic acid **** was remarkable. 1% of macromolecule hyaluronic acid and fucoidan 1% mixed **** have effectiveness larger than any division of the same addition, and the synergistic effect has shown up notably. It was the inclination same as isolation cholesterol. Although HDL cholesterol (good cholesterol) fell in hyaluronic acid ****, fucoidan **** increased, 1% of hyaluronic acid and fucoidan 1% mixed **** increased further, and the synergistic effect has shown up notably. A big change was not seen about TORISHI acyl glycerol. Although phospholipid was uninfluential in HIARURON ****, in fucoidan ****, it fell and the synergistic effect showed up like the case of total cholesterol by 1% of hyaluronic acid, and fucoidan 1% mixed ****.

[0045] <<trial 4>> Trial 4 shows the condition of the skin and the existence of a cosmetics operation of stools at the time of using this invention article for a panel list. The food constituent of the prototype which granulated the component of the blending ratio of coal shown in a table 7 with the conventional method after mixing, and this invention article was prepared. I had the female panelist of each 30 divisions take in the food constituent of each experimental plot 4g (39.2x10 to 3 N) every 50 days and every day, and the condition of the skin and change of stools were observed. The result of 50 days after is shown in a table 8.

[0046] Food blending ratio of coal (%)

[A table 7]

試験区	1	2	3	4
	対照区	ヒアルロン酸区	フコイタン区	ヒアルロン酸+ フコイタン区
ヒアルロン酸		5 0		3 0
フコイタン			5 0	2 0
乳糖	6 0	3 0	3 0	3 0
コーンスターチ	2 0	1 0	1 0	1 0
ヒドロキシプロピルセルロース	2 0	1 0	1 0	1 0

[0047] Panel test result (a man / 30 persons)

[A table 8]

試験区		1	2	3	4
		対照区	ヒアルン酸区	フコイタン区	ヒアルン酸+ フコイタン区
肌の 状態	良くなった	1	1 2	7	1 5
	やや良くなった	2	8	6	1 2
	変化なし	2 5	6	1 4	2
	不明	2	4	3	1
便秘	良くなった	2	1 0	6	1 4
	やや良くなった	2	1 1	8	1 6
	変化なし	2 3	7	1 3	9
	不明	3	2	3	1

[0048] Although the improvement of the skin and the improvement of constipation were found also by hyaluronic acid and fucoidan independent ****, the effectiveness of an improvement of mixed **** of hyaluronic acid and a fucoidan shows that the synergistic effect has shown up remarkably. In addition, the intake of the functional food of this invention article has desirable 0.02 - 20 g/kg and day.

[0049] As shown in trial 1 - trial 4, the functional food of this invention It clarifies making lactic acid bacteria, such as the useful Lactobacillus bacillus and lactobacillus bifidus, increase to the inside of intestines by carrying out an ingestion for the first time. Making HDL cholesterol (good cholesterol) increase, while reducing the cholesterol in a blood serum Moreover, a header, Furthermore, it also turned out that a physiological operation of fucoidans, such as an immunity force consolidation which checks adhesion to the gastric-mucosa epithelial cell of the Helicobacter Pylori bacillus with which apoptosis (a cancer cell is killed) and mouthfeel become good, is further raised according to the synergistic effect with hyaluronic acid. Furthermore, it became clear that, as for hyaluronic acid, the thing before and behind 1 million was also fully used within intestines by this invention although the molecular weight of hyaluronic acid was considered from availability until now again and 500,000 or less low-molecular thing is suitable, effectiveness was demonstrated from the thing rather low-molecular in the thing of a giant molecule to the increment in the Lactobacillus bacillus in intestines, and lactobacillus bifidus, and the cosmetics operation was scientifically proved only not only in the tactile feeling test [of a panelist's skin], and constipation test.

[0050] therefore -- the time of carrying out the ingestion of the functional food of this invention -- the synergistic effect of the component of hyaluronic acid and a fucoidan -- each effectiveness of each component -- a guide peg -- the various useful operation effectiveness, such as prevention of constipation, prevention of colon cancer, prevention of the artery effectiveness of a blood vessel, and prevention of surface deterioration, an improvement of fine lines, can be remarkably heightened rather than a thing the bottom.

[0051] The functional food of this invention can acquire certainly a useful operation of versatility, such as prevention of constipation, prevention of colon cancer, prevention of the artery effectiveness of a blood vessel, and prevention of surface deterioration, an improvement of fine lines, if 0.04 to 0.60 and the weight ratio of a fucoidan are set to 0.005-0.360 for the weight ratio of hyaluronic acid to the whole weight of 1. Here, if there is a problem that a manufacturing cost increases and the weight ratio of each component is made under into the above-mentioned range to the whole weight of 1 while being in the inclination which a useful operation reduces, when the weight ratio of each component is made larger than the above-mentioned range to the whole weight of 1, a useful operation will decrease remarkably.

Especially when 0.10 to 0.30 and the weight ratio of a fucoidan are incidentally set to 0.03-0.20 for the weight ratio of hyaluronic acid to the whole weight of 1, the outstanding useful operation can be acquired.

[0052] Since the *Lactobacillus bacillus* in intestines and *lactobacillus bifidus* are made to increase compared with the thing of 500,000 or less low molecular weight when molecular weight of hyaluronic acid is set to 2 million from 600,000, various useful operations can be raised further.

[0053] If hyaluronic acid is extracted from a crest or it is made to manufacture by fermentation of a microorganism, processing of the high voltage which was required in order to make hyaluronic acid into 500,000 or less molecular weight conventionally, an elevated temperature, and an enzyme can be made unnecessary, and a manufacturing cost can be reduced.

[0054] If a fucoidan inclusion consists of what was extracted from at least one or more sorts in the OKINAWAMOZUKU group of brown algae, the *Sphaerotrichia divaricata* group, the *Nemacystus* group, a *Fucus-vesiculosus* group, a KAJIME group, the *Eisenia* group, a wakame seaweed group, and *Fucus*, various useful operations can be raised further further.

[0055] In addition, as for the functional food of this invention, it is needless to say that modification can be variously added within limits which do not deviate from that only the above-mentioned example of a gestalt is not limited and other functional material may be added and the other summaries of this invention.

[0056]

[Effect of the Invention] According to the functional food of this invention, the effectiveness which was excellent in the versatility like the following can be done so.

[0057] (I) -- the time of carrying out the ingestion of the functional food of this invention -- the synergistic effect of the component of hyaluronic acid and a fucoidan -- each effectiveness of each component -- a guide peg -- the various useful operation effectiveness, such as prevention of constipation, prevention of colon cancer, prevention of the artery effectiveness of a blood vessel, and prevention of surface deterioration, an improvement of fine lines, can be remarkably heightened rather than a thing the bottom.

[0058] (II) Since the *Lactobacillus bacillus* in intestines and *lactobacillus bifidus* are made to increase compared with the thing of 500,000 or less low molecular weight when molecular weight of hyaluronic acid is set to 2 million from 600,000, various useful operations can be raised further.

[0059] (III) If hyaluronic acid is extracted from a crest or it is made to manufacture by fermentation of a microorganism, processing of the high voltage which was required in order to make hyaluronic acid into 500,000 or less molecular weight conventionally, an elevated temperature, and an enzyme can be made unnecessary, and a manufacturing cost can be reduced.

[0060] (IV) If a fucoidan inclusion consists of what was extracted from at least one or more sorts in the OKINAWAMOZUKU group of brown algae, the *Sphaerotrichia divaricata* group, the *Nemacystus* group, a *Fucus-vesiculosus* group, a KAJIME group, the *Eisenia* group, a wakame seaweed group, and *Fucus*, various useful operations can be raised further further.

[Translation done.]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2002-223727

(P2002-223727A)

(43) 公開日 平成14年8月13日 (2002.8.13)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード* (参考)
A 2 3 L	1/30	A 2 3 L 1/30	Z 4 B 0 1 8
A 6 1 K	31/715	A 6 1 K 31/715	4 C 0 8 6
	31/728	31/728	4 C 0 8 7
	35/55	35/55	4 C 0 8 8
	35/74	35/74	G

審査請求 未請求 請求項の数 6 O L (全 8 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2001-24458(P2001-24458)

(22) 出願日 平成13年1月31日 (2001.1.31)

(71) 出願人 591236024

リバテープ製菓株式会社

熊本県鹿本郡植木町岩野45

(72) 発明者 滝口 靖憲

熊本県鹿本郡植木町岩野45番地 リバテープ製菓株式会社内

(72) 発明者 力武 史朗

熊本県鹿本郡植木町岩野45番地 リバテープ製菓株式会社内

(74) 代理人 100062236

弁理士 山田 恒光 (外1名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 機能性食品

(57) 【要約】

【課題】 ヒアルロン酸及びフコイダンの有用な作用効果を著しく向上させる。

【解決手段】 鶏冠より抽出された、又は発酵法で製造されたヒアルロン酸と褐藻類より抽出されたフコイダンを有効成分として含有する機能性食品。

【効果】 本発明の機能性食品は血清中の全コレステロール、中性脂肪を低下させ、HDL-コレステロールを増加させる等の栄養増強効果、又有用腸内細菌であるラクトバチルス菌、ビフィズス菌等の乳酸菌を増加させ便秘解消、優れた体調節機能や、美肌促進の効果等を有する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 ヒアルロン酸及びフコイダン含有物を含むことを特徴とする機能性食品。

【請求項2】 全体の1の重量に対して、ヒアルロン酸の重量比を0.04~0.60、フコイダンの重量比を0.005~0.360にした請求項1記載の機能性食品。

【請求項3】 ヒアルロン酸の分子量を60万から200万にした請求項1又は2記載の機能性食品。

【請求項4】 ヒアルロン酸が鶏冠より抽出されたものからなる請求項1、2又は3記載の機能性食品。

【請求項5】 ヒアルロン酸が、*Streptococcus zoopidemicus*、*Streptococcus equisimilis*の少なくとも一方の微生物の発酵により製造されたものからなる請求項1、2又は3記載の機能性食品。

【請求項6】 フコイダン含有物が、褐藻類のオキナワモズク属、イシモズク属、モズク属、コンブ属、カジメ属、アラメ属、ワカメ属、ヒバマタ属のうち少なくとも1種以上より抽出されたものからなる請求項1又は2記載の機能性食品。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は機能性食品に関するものであり、より具体的にはヒアルロン酸及びフコイダンを含むことを特徴とする機能性食品に関するものである。

【0002】

【従来の技術】最近の健康促進ブームにより、色々な生理的作用を有する機能性食品が市販されており、これらの中でも腸内細菌フローラの改善等のためにオリゴ糖、食物繊維等の糖類の利用が最近盛んになっている。

【0003】又、機能性食品の中には、特開平5-111367号公報、特開2000-102362号公報に示す如く、化粧品原料として従来使用されていた酸性ムコ多糖類のヒアルロン酸を含有成分としたものもある。上記公報に示す食品は、ヒアルロン酸等を食品として経口摂取し、種々の活性化作用により同じ美肌効果をだそうとするものであり、これらの発明の食品では高分子量のヒアルロン酸は腸管吸収されないので高温、高压処理、或いは酵素処理で低分子化して腸管吸収をしやすくしている。ここで、ヒアルロン酸は関節液、臍帯、皮膚、眼の硝子体等に含まれ、その機能は細胞間隙に水を保持したり、組織内にゼリー状のマトリックスを形成して細胞を保持したり、皮膚の保湿性を維持して柔軟性を保持したりし、更にヒアルロン酸は加齢とともに減少するため皮膚の潤いを保つ保湿目的の化粧品として利用されてきた。

【0004】更に、機能性食品の中には、特開平7-138166号公報、特開平10-165114号公報、再公表特許W097/47208号公報、特開平10-2

87571号公報、特開平11-228602号公報に示す如くフコイダンを利用することがあり、フコイダンは、アポトーシス（癌細胞を殺す）、食感がよくなる、ヘリコバクター・ピロリ菌の胃粘膜上皮細胞への接着を阻害する、免疫力強化等の生理的効果が確認されている。ここで、フコイダンは、褐藻類に含有される多糖類成分の総称で部分的に硫酸化されたフコースを主構成成分とするものであり、フコイダンの1つは一部硫酸化されたフコースからなり、一部ウロン酸を含む構造式が示されている（*Glycoconjugate Journal* 16 19 (1999)）。又昆布由来のフコイダンとしてウロン酸を含まないF-フコイダンやウロン酸を含むU-フコイダンが示されている。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、経口摂取したヒアルロン酸及びフコイダンが動物の体内で利用されるという確証あるデータは殆どなく、しかも、種々の有用な作用効果を一層高めることが求められていた。

【0006】本発明は、種々の有用な作用効果を著しく向上させることを目的としてなされた機能性食品である。

【0007】

【課題を解決するための手段】本発明の請求項1の機能性食品は、ヒアルロン酸及びフコイダン含有物を含むものである。

【0008】本発明の請求項2の機能性食品は、全体の1の重量に対して、ヒアルロン酸の重量比を0.04~0.60、フコイダンの重量比を0.005~0.360にしたものである。

【0009】本発明の請求項3の機能性食品は、ヒアルロン酸の分子量を60万から200万にしたものである。

【0010】本発明の請求項4の機能性食品は、ヒアルロン酸が鶏冠より抽出されたものからなるものである。

【0011】本発明の請求項5の機能性食品は、ヒアルロン酸が、*Streptococcus zoopidemicus*、*Streptococcus equisimilis*の少なくとも一方の微生物の発酵により製造されたものからなるものである。

【0012】本発明の請求項6の機能性食品は、フコイダン含有物が、褐藻類のオキナワモズク属、イシモズク属、モズク属、コンブ属、カジメ属、アラメ属、ワカメ属、ヒバマタ属のうち少なくとも1種以上より抽出されたものからなるものである。

【0013】本発明の機能性食品を経口摂取した際には、ラクトバチルス菌やビフィズス菌の乳酸菌の増加による便秘の防止や大腸癌の予防、血清中のコレステロールの低減及びHDLコレステロール（善玉コレステロール）の増加による血管の動脈効果の予防、肌荒れの防止や小皺の改善等の美容作用を生じる。

【0014】この中で、ラクトバチルス、ビフィズス菌等の乳酸菌が増殖していることはヒアルロン酸及びフコイダンが乳酸菌により代謝を受け何らかの物質に変化され腸管より消化、吸収されることを示唆しており、具体的には、ヒアルロン酸、フコイダンの高分子化合物は消化酵素によって消化されず、そのまま大腸に到達し、そこでラクトバチルス菌、ビフィズス菌等の乳酸菌に利用され、これらの乳酸菌の増殖を促進し、酢酸、乳酸等の脂肪酸を生成すると考えられる。従って、これらの脂肪酸は腸内のpHを酸性にして便秘の防止、大腸癌等を予防し、腐敗菌等の有害菌の増殖を阻止し、腸内環境を浄化する等の働きがあり、次のようにいわれているプレバイオティクスに該当する。「結腸内の有用菌の増殖を促進したり、或いは有害菌の増殖を抑制し、その結果、腸内浄化作用によって宿主の健康に有利に作用する難消化性食品成分—プレバイオティクス」（光岡知足；腸内フローラと健康 p171, 学会センター）。

【0015】又、血清中の総コレステロールが低下することは、血清中のコレステロールを胆汁酸へ代謝するようヒアルロン酸及びフコイダンが胆汁酸の排泄作用を促進している可能性が示唆される。

【0016】更に、肌あれの防止、小皺の改善効果等の美容作用は、前述の如き腸内細菌の改善による便秘の改善、体調の好調維持等と共に皮膚中のヒアルロン酸の増加が一因になっている可能性が考えられる。

【0017】更に又、ヒアルロン酸とフコイダンとの相乗効果の作用は、両者ともかなりの高分子の多糖類でヒアルロン酸はN-アセチルグルコサミン基をフコイダンは硫酸基を有するポリアニオンであることから、この両アニオン基の相互作用により腸内フローラの代謝活性が改善され、特に腸内フローラのバランスの改善が著しくされたものと推察される。又、両者の分解物も代謝系に良い結果を与え結果的に総コレステロールの低下等の効果をだしていると考えられる。

【0018】以上のことから、本発明の機能性食品を経口摂取した際には、ヒアルロン酸及びフコイダンの成分

の相乗効果により、各成分の個々の効果を足したものよりも、便秘の防止や大腸癌の予防、血管の動脈効果の予防、肌荒れの防止や小皺の改善等の種々の有用な作用効果を著しく高めることができる。

【0019】更に、ヒアルロン酸の分子量を60万から200万にすると、50万以下の低分子量のものに比べて腸内のラクトバチルス菌、ビフィズス菌を増加させるので種々の有用な作用を一層高めることができる。

【0020】ヒアルロン酸を鶏冠より抽出し若しくは微生物の発酵により製造させると、従来、ヒアルロン酸を50万以下の分子量にするために必要であった高压、高温、酵素の処理を不要にし、製造コストを低減することができる。

【0021】フコイダン含有物が、褐藻類のオキナワモズク属、イシモズク属、モズク属、コンブ属、カジメ属、アラメ属、ワカメ属、ヒバマタ属のうち少なくとも1種以上より抽出されたものからなると、種々の有用な作用を更に一層高めることができる。

【0022】

【発明の実施の形態】以下、本発明の機能性食品を実施する形態例を説明する。

【0023】本発明の機能性食品を製造する場合には、始めにヒアルロン酸、フコイダン含有物、賦形剤等を準備する。

【0024】ここで、準備されるヒアルロン酸は、鶏冠を生状態で細断してリパーゼとプロテアーゼ等の酵素により処理し、鶏冠に含有される脂肪を分解することによって、分子量60万から200万で高純度に製造されており、Streptococcus zooepidemicus、Streptococcus equisimilis等の微生物の発酵により製造させてもよい。なお、ヒアルロン酸は当然に安全性が高く、食品添加物の規格に合格したものである。ここで、表1には本発明の実施例で採用した鶏冠由来のヒアルロン酸の分析値を示す。

【0025】ヒアルロン酸の分析値

【表1】

	高分子ヒアルロン酸	低分子ヒアルロン酸
pH	6.4	6.4
分子量	1,050,000	100,000
重金属	20ppm以下	20ppm以下
ヒ素	2ppm以下	2ppm以下
ヒアルロン酸	93.0%	93.0%
水分	4.0%	4.0%
粗脂肪	0.06%	0.06%
蛋白質	2.3%	2.3%
強熱残留物	16.2%	16.2%
一般生菌数	20/g	20/g
大腸菌	陰性	陰性

【0026】又、準備されるフコイダン含有物は、水、酸性水、アルカリ水或いは親水性有機溶液等の溶媒を単独もしくは様々に組合せることにより、褐藻類のオキナワモズク属、イシモズク属、モズク属、コンブ属、カジメ属、アラメ属、ワカメ属、ヒバマタ属等の少なくとも1つを約50℃～100℃で攪拌して抽出製造されており、粗抽出物を精製する場合はイオン交換樹脂、ゲルろ過等のクロマト法、塩化セチルピリジウム、カルシウム等の塩による沈殿法、ケイソウ土等による吸着法等を用いている。ここで、表2には、本発明の実施例で採用した、オキナワモズクから抽出のフコイダンの分析値を示す。なお、採用するフコイダン含有物は、粗抽出物を用いても良いし、粗抽出物からの精製物を用いてもよい。又、フコイダン含有物を得る方法は特に限定するものでなく、他の手段でもよい。

【0027】フコイダン含有物の分析値

【表2】

分子量	120,000
フコイダン含量	74.6%
ウロン酸量	20.8%
フコース量	62.6%
灰分	22%
水分	6.5%
一般生菌数	1000個/g以下
大腸菌	陰性

【0028】更に、賦形剤は、デキストリン、コーンスターチ、乳糖、還元麦芽等水飴、ショ糖エステル、パラチノース、ゼラチン、セルロース等、エリスリトール、グルコース、キシリトール、マンニトール等から選択されるものを用い、又、適宜、クエン酸、酒石酸等のpH調節剤、種々の香料、ソルビン酸等の保存料、乳化剤等を

使用する。

【0029】ヒアルロン酸、フコイダン含有物、賦形剤等を準備した後は所定量に秤量して攪拌器により混合し、混合物を打錠器により打錠して所定の形状にし、衣を付けるよう下掛け及び中掛けを行って乾燥及び選別し、上掛け、コーティング、風乾等の処理を経て美容食品の錠剤を完成させる。なお、機能性食品は、錠剤のみならず、顆粒剤、細粒剤、散剤、カプセル剤、トローチ剤等の固形製剤、乳剤、シロップ剤、懸濁剤等の液製剤等にもすることもできる。

【0030】ここで、機能性食品に含まれるヒアルロン酸、フコイダンの各成分等の重量比は、全体の1の重量に対してヒアルロン酸を0.04～0.60、好ましくは0.10～0.30と、全体の1の重量に対してフコイダンを0.005～0.360、好ましくは0.03～0.20としている。なお、フコイダンの重量比は、フコイダン含有物中のフコイダン含量を基準にしている。

【0031】次に、本発明の機能性食品を用いた各試験について説明するが、本発明はこれら試験に限定されない。なお、試験での配合割合は特に断らないかぎり重量%で表示される。

【0032】《試験1》試験1は、ラットを用いたヒアルロン酸の消化吸収試験である。

1) 試験区と試験方法

ラットを用いたヒアルロン酸（以下HA）の消化吸収試験を次の様にして行った。初体重65g（0.64N）内外のウィスター系雄ラットを供試動物とし一群10匹を用いた。試験区は表3に示す組成の飼料を用いた。

【0033】飼料組成（%）

【表3】

試験区	1	2	3	4	5
	対照食 2%	高分子 HA食 2%	低分子 HA食 2%	フコイダン食 2%	高分子HA 1% + フコイダン 1%食
グラニュー糖	67.2	67.2	67.2	67.2	67.2
カゼイン	18.0	18.0	18.0	18.0	18.0
大豆油	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0
ビタミン混合	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
ミネラル混合	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5
塩化コリン	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15
L-メチオニン	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15
セルロース粉末	2.0				
高分子ヒアルロン酸		2.0			1.0
低分子ヒアルロン酸			2.0		
フコイダン				2.0	1.0

【0034】試験区1はセルロース粉末2%を添加した対照食区と、試験区2はセルロース粉末の代りに鶏冠由来の分子量約100万の高分子HAを2%添加の高分子HA食2%区と、試験区3は分子量5～10万の低分子HAを2%添加の低分子HA食2%区と、試験区4はフコイダンを2%添加のフコイダン食区と、試験区5は分子量約100万の高分子HA1%とフコイダン1%の混合食区とした。各群とも一週間予備飼育をした後、各試験食で飼育した。飼料及び飲料水は自由に摂取させた。

【0035】2) 消化試験

飼育開始後3週齢目に実施した。結果を表4に示す。数値は平均値±標準偏差で示している。糞中のHAの定量は次の様にして行った。(糞中よりの抽出方法) 乾燥粉末糞500mg (4.9×10^{-3} N) を精秤し、クロロホルム：メタノール＝2：1の混液で、更にエタノールで脱*

20* 脂した。これを蒸留水に懸濁させ更に除蛋白のためにトリクロロ酢酸を加え冷却した後4℃で遠心分離し上澄液を透析し、透析内液を試験液とした。

(電気泳動法) 上記試験液を畑・木幡の方法 (Anal. Chem., 45 462 (1972)) に準じてセルロースアセテート膜による電気泳動法でヒアルロン酸を分析した。ヒアルロン酸を各々0.10mg/ml、0.25mg/ml、0.50mg/mlの濃度に溶解し標準液として3μlをスポットして電気泳動を行い各標準液の濃度をデンスリトメーターで測定し標準曲線を作製する。試験液も3μlをスポットして同様な泳動を行い標準曲線よりヒアルロン酸の濃度を算出した。

【0036】

【表4】

試験区		飼料摂取量 (g/日)	試料摂取量 (mg/日)	排泄糞量 (mg/日)	糞中 ヒアルロン酸 (mg/日)	吸収率 (%)
1	対照食	19.9±2.5	390±60	434±70	—	—
2	高分子HA2%食	19.6±3.1	381±22	331±65	2.4±1.1	99.4
3	低分子HA2%食	18.4±1.6	375±30	325±50	2.5±1.5	99.3

試料摂取量は試験区1はセルロース、試験区2、3はヒアルロン酸としての摂取量を示している。

【0037】分析一日あたりの飼料摂取量はヒアルロン酸食区は対照区と大差はなかった。排泄糞量はヒアルロン酸区は対照区よりも明らかに低かった。これは対照区のセルロースが消化されなくて排泄されたのに対しヒアルロン酸は消化されているのでトータル排泄糞量は少なくなったと考えられる。糞中のヒアルロン酸量は1.4～2.5mg/日であった。これより計算すると摂取されたヒアルロン酸は殆ど何らかの形で消化されていること

が明らかである。吸収率ではヒアルロン酸の分子量による差はなかった。この結果よりヒアルロン酸は分子量に関係なく消化吸収され食品として利用されることが明らかになった。水分量が対照区が多いのは排泄されたセルロースが水分を抱き込む形になっているものと推定される。

【0038】《試験2》試験2は、腸内細菌に及ぼす本発明品の影響について代表的な腸内細菌であるラクトバチルス菌とビフィズス菌に関して検討したものある。表3の試験区1より試験区5までの飼料組成で飼育し飼育

開始より45日目にメンブータル麻酔下、心臓から採血した。直ちに内容物を含む盲腸を摘出し氷冷下盲腸内容物1gを9mlの嫌気性希釈液に混和した。これを 10^{-1} 希釈液とし順次10倍希釈を行い $10^{-1} \sim 10^{-8}$ 希釈液を調整した。盲腸内の細菌フローラーの測定には光岡の方法に従って行った。ラクトバチルス菌の培養はGAMブイヨン（日水製）を用い、ビフィズス菌の場合は簡易嫌*

試験区	1	2	3	4	5
試験食	対照食 2%	高分子HA食 2%	低分子HA食 2%	フコイダン食 2%	高分子HA1%+ フコイダン1%食
ラクトバチルス菌	8.74±0.04	9.89±0.04	8.95±0.09	8.85±0.07	10.67±0.04
ビフィズス菌	7.55±0.07	9.03±0.02	8.85±0.04	8.96±0.05	9.97±0.04

【0041】ラクトバチルス菌の場合は高分子ヒアルロン酸食区では明らかに対照区に比較して10倍以上の増加であった。低分子ヒアルロン酸食区は有意差は認められないが、フコイダン食区はやや増加した。高分子ヒアルロン酸1%とフコイダン1%の混合食区はどの区よりも増加が大であり、相乗効果が現れた。一方、ビフィズス菌の場合は高分子ヒアルロン酸食区では明らかに対照区に比較して70倍位の増加であった。低分子ヒアルロン酸食区とフコイダン食区は10倍以上の増加であった。高分子ヒアルロン酸1%とフコイダン1%の混合食区はどの区よりも増加が大であり、相乗効果が現れた。

【0042】《試験3》試験3は、血清コレステロール※

試験区	1	2	3	4	5
試験食	対照食 2%	高分子HA食 2%	低分子HA食 2%	フコイダン食 2%	高分子HA1%+ フコイダン1%食
総コレステロール	254±18	124±14	170±14	165±16	104.9±21
遊離コレステロール	47±9	29±6	28±2	25±3	22.9±7
HDLコレステロール	50±7	26±4	31±7	57±5	61.9±2
トリグリセリド	54±8	48±3	54±9	54±9	47±9
リン脂質	174±17	169±8	204±22	135±21	135±4

【0044】血清中の総コレステロールはヒアルロン酸食区、フコイダン食区とも対照食区に比較して明らかに低下していた。特に高分子ヒアルロン酸食区の低下は著しかった。高分子ヒアルロン酸1%とフコイダン1%の混合食区は同じ添加量のどの区よりも効果が大きく、相乗効果が顕著に現れている。遊離コレステロールでも同じ傾向であった。HDLコレステロール（善玉コレステロール）はヒアルロン酸食区では低下するがフコイダン食区は増加し、ヒアルロン酸1%とフコイダン1%の混合食区は更に増加し、相乗効果が顕著に現れている。トリシアシルグリセロールについては大きな変化は見られなかった。リン脂質はヒアルロン酸食区では影響はなかったがフコイダン食区では低下し、ヒアルロン酸1%とフコ

* 気培養法としてガスパウチ法で行った。

【0039】菌数は盲腸内容物1g当りの常用対数（例えば8は 10^8 を表す）で表し、結果を表5に示す。各測定値は菌数の平均値±標準偏差で示している。

【0040】腸内細菌の変遷

【表5】

※の代謝に及ぼす影響について同じ様にラットで検討したものである。表3の飼料組成にコレステロールを0.5%添加した飼料で45日間飼育した。一群は5匹である。飼育終了後心臓採血後血清を分離し、直ちに肝臓と他の臓器を摘出し分析するまで -80°C に保存した。血清中の総コレステロール、遊離コレステロール、HDLコレステロール、トリシアシルグリセロール（中性脂肪）及びリン脂質を市販テストワークで測定した。結果を表6に示す。

【0043】血清脂肪組成（mg/dl）

【表6】

イダン1%の混合食区では総コレステロールの場合と同様に相乗効果が現れた。

【0045】《試験4》試験4は、本発明品をパネルリストに用いた際における肌の状態と便通の美容作用の有無を示すものである。表7に示す配合割合の成分を混和後常法により顆粒化した試作品及び本発明品の食品組成物を調製した。各試験区の食品組成物を各区30人の女性パネラーに50日間、毎日4g（39.2× 10^{-3} N）ずつ摂取してもらい肌の状態と便通の変化を観察した。50日後の結果を表8に示す。

【0046】食品配合割合（%）

【表7】

試験区	1	2	3	4
	対照区	ヒアルロン酸区	フコイタン区	ヒアルロン酸+ フコイタン区
ヒアルロン酸		50		30
フコイタン			50	20
乳糖	60	30	30	30
コーンスターチ	20	10	10	10
ヒドロキシプロピルセルロース	20	10	10	10

【0047】 パネルテスト結果 (人/30人)

* * 【表8】

試験区		1	2	3	4
		対照区	ヒアルロン酸区	フコイタン区	ヒアルロン酸+ フコイタン区
肌の 状態	良くなった	1	12	7	15
	やや良くなった	2	8	6	12
	変化なし	25	6	14	2
	不明	2	4	3	1
便秘	良くなった	2	10	6	14
	やや良くなった	2	11	8	16
	変化なし	23	7	13	9
	不明	3	2	3	1

【0048】 ヒアルロン酸、フコイタン単独食区でも肌の改善、便秘の改善はみられたが、ヒアルロン酸とフコイタンの混合食区の改善の効果は著しく相乗効果が現れていることを示している。なお、本発明品の機能性食品の摂取量は0.02～20g/kg・日が望ましい。

【0049】 試験1～試験4に示すように、本発明の機能性食品は、経口摂取することにより、腸内に対して有用なラクトバチルス菌及びビフィズス菌等の乳酸菌を増加させることを初めて明らかにし、又、血清中のコレステロールを低減させると共にHDLコレステロール（善玉コレステロール）を増加させることを見出し、更に、アポトーシス（癌細胞を殺す）、食感がよくなる、ヘリコバクター・ピロリ菌の胃粘膜上皮細胞への接着を阻害する、免疫力強化等のフコイタンの生理的作用をヒアルロン酸との相乗効果により一層高めることも分かった。更に又、ヒアルロン酸の分子量は今まで利用性から考えて50万以下の低分子のものが適当とされてきたが、本発明により100万前後のものでも十分にヒアルロン酸は腸内で利用されることが判明し、むしろ高分子のものが低分子のものより腸内のラクトバチルス菌、ビフィズス菌の増加に効果を発揮し、美容作用をパネリストの肌

30 の触感テストや便秘テストのみならず科学的に立証した。

【0050】 従って、本発明の機能性食品を経口摂取した際には、ヒアルロン酸及びフコイタンの成分の相乗効果により、各成分の個々の効果を足したものよりも、便秘の防止や大腸癌の予防、血管の動脈効果の予防、肌荒れの防止や小皺の改善等の種々の有用な作用効果を著しく高めることができる。

【0051】 本発明の機能性食品は、全体の1の重量に対して、ヒアルロン酸の重量比を0.04～0.60、フコイタンの重量比を0.005～0.360とすると、便秘の防止や大腸癌の予防、血管の動脈効果の予防、肌荒れの防止や小皺の改善等の種々の有用な作用を確実に得ることができる。ここで、全体の1の重量に対して各成分の重量比を上記範囲より大きくすると、有用な作用が低減する傾向にあると共に製造コストが増加するという問題があり、全体の1の重量に対して各成分の重量比を上記範囲未満にすると、有用な作用が著しく低減する。ちなみに全体の1の重量に対してヒアルロン酸の重量比を0.10～0.30、フコイタンの重量比を0.03～0.20にした場合には、特に優れた有用な

作用を得ることができる。

【0052】ヒアルロン酸の分子量を60万から200万にすると、50万以下の低分子量のものに比べて腸内のラクトバチルス菌、ビフィズス菌を増加させるので種々の有用な作用を一層高めることができる。

【0053】ヒアルロン酸を鶏冠より抽出し若しくは微生物の発酵により製造させると、従来、ヒアルロン酸を50万以下の分子量にするために必要であった高圧、高温、酵素の処理を不要にし、製造コストを低減することができる。

【0054】フコイダン含有物が、褐藻類のオキナワモズク属、イシモズク属、モズク属、コンブ属、カジメ属、アラメ属、ワカメ属、ヒバマタ属のうち少なくとも1種以上より抽出されたものからなると、種々の有用な作用を更に一層高めることができる。

【0055】なお、本発明の機能性食品は、上述の形態例のみ限定されるものではなく、他の機能材を加えてもよいこと、その他、本発明の要旨を逸脱しない範囲内において種々変更を加え得ることは勿論である。

【0056】

【発明の効果】本発明の機能性食品によれば、下記の如*

*き種々の優れた効果を奏し得る。

【0057】(I) 本発明の機能性食品を経口摂取した際には、ヒアルロン酸及びフコイダンの成分の相乗効果により、各成分の個々の効果を足したものよりも、便秘の防止や大腸癌の予防、血管の動脈効果の予防、肌荒れの防止や小皺の改善等の種々の有用な作用効果を著しく高めることができる。

【0058】(II) ヒアルロン酸の分子量を60万から200万にすると、50万以下の低分子量のものに比べて腸内のラクトバチルス菌、ビフィズス菌を増加させるので種々の有用な作用を一層高めることができる。

【0059】(III) ヒアルロン酸を鶏冠より抽出し若しくは微生物の発酵により製造させると、従来、ヒアルロン酸を50万以下の分子量にするために必要であった高圧、高温、酵素の処理を不要にし、製造コストを低減することができる。

【0060】(IV) フコイダン含有物が、褐藻類のオキナワモズク属、イシモズク属、モズク属、コンブ属、カジメ属、アラメ属、ワカメ属、ヒバマタ属のうち少なくとも1種以上より抽出されたものからなると、種々の有用な作用を更に一層高めることができる。

フロントページの続き

(51)Int. Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード [*] (参考)
A 6 1 K 35/80		A 6 1 K 35/80	Z
A 6 1 P 1/10		A 6 1 P 1/10	
3/06		3/06	
9/10	1 0 1	9/10	1 0 1
17/00		17/00	
35/00		35/00	
(72)発明者 山形 知広		F ターム (参考)	4B018 MD33 MD67 MD69 MD85 ME04
熊本県鹿本郡植木町岩野45番地	リバテー		ME11 MF01 MF13
ブ製薬株式会社内			4C086 AA01 AA02 EA20 EA25 MA02
			MA04 MA52 NA05 ZA45 ZA66
			ZA69 ZA72 ZA89 ZB26 ZC33
			ZC75
			4C087 BB33 BC61 CA14 CA34 MA02
			MA52 NA05 ZA45 ZA66 ZA69
			ZA72 ZA89 ZB26 ZC33 ZC75
			4C088 AA13 AC05 BA12 CA02 CA03
			MA04 MA52 NA05 ZA45 ZA66
			ZA69 ZA72 ZA89 ZB26 ZC33
			ZC75